



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 323/59, 323/25, 323/60, A61K 31/195, 31/22</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/34535 (43) Date de publication internationale: 21 décembre 1995 (21.12.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00739 (22) Date de dépôt international: 7 juin 1995 (07.06.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/07116 10 juin 1994 (10.06.94) FR 94/12338 17 octobre 1994 (17.10.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BAUDOIN, Bernard [FR/FR]; 3, rue Anatole-France, F-92370 Chaville (FR). BURNS, Christopher [US/US]; 138, Montrose Avenue, Unit 49, Rosemont, PA 19010 (US). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). GUITTON, Jean-Dominique [FR/FR]; 74, rue Dunois, F-75013 Paris (FR). (74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: NOVEL FARNESYL TRANSFERASE INHIBITORS, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME</p>		
<p>(54) Titre: NOUVEAUX INHIBITEURS DE FARNESYL TRANSFERASE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>Novel farnesyl transferase inhibitors of general formula (I), their preparation and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), R₁ is Y-S-A₁-(Y is a hydrogen atom, an amino acid residue, a fatty acid residue, an alkyl or alkoxy carbonyl radical or an R₄-S radical in which R₄ is an alkyl radical containing 1-4 carbon atoms optionally substituted by a phenyl radical or a radical of general formula (II), in which A₁, X₁, Y₁, R'₁, R₂, R'₂ and R are defined as follows: A₁ is an alkylene radical containing 1-4 carbon atoms optionally substituted at α in the grouping >C(X₁)(Y₁) with an amino or alkylamino, dialkylamino, alkanylamino or alkoxy carbonylamino radical), X₁ and Y₁ are each a hydrogen atom or form together with the carbon atom to which they are connected a >C=O grouping, R'₁ is hydrogen or methyl, R₂ is an alkyl, alkenyl or alkynyl radical containing 1-6 carbon atoms optionally substituted by hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, alkylsulfanyl or alkylsulfonyl, with the proviso that when R₂ is an alkyl radical substituted by a hydroxy radical, R₂ can form a lactone with the carboxy radical at α. R'₂ is hydrogen or methyl and R is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl radical or an optionally substituted phenyl radical, with the proviso that the radical (a) is in position 5 or 6 of the naphthyl ring. These novel products have anti-cancer properties.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>Nouveaux inhibiteurs de farnésyl transférase de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), R₁ représente Y-S-A₁-(Y = atome d'hydrogène, reste d'acide aminé, reste d'acide gras, radical alkyle ou alkoxy-carbonyl ou un radical R₄-S- dans lequel R₄ représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou un radical de formule générale (II) dans laquelle A₁, X₁, Y₁, R'₁, R₂, R'₂ et R sont définis comme ci-après, et A₁ = radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué en α du groupement >C(X₁)(Y₁) par un radical amino ou alkylamino, dialkylamino, alcanoylamino ou alkoxy-carbonylamino), X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O, R'₁ représente hydrogène ou méthyle, R₂ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, alkylsulfanyl ou alkylsulfonyl, étant entendu que, lorsque R₂ représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy, R₂ peut former avec le radical carboxy en α une lactone, R'₂ représente hydrogène ou méthyle, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué ou un radical phényle éventuellement substitué, étant entendu que le radical (a) est en position -5 ou -6 du noyau naphthyle. Ces nouveaux produits présentent des propriétés anticancéreuses.</p>		

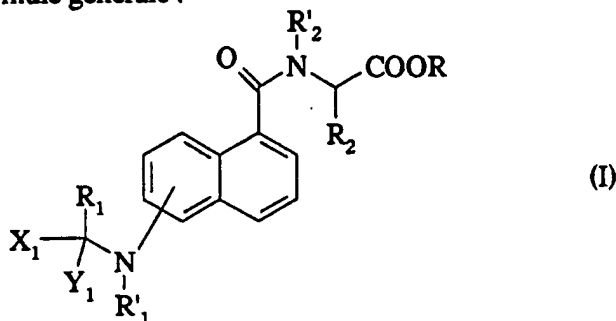
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX INHIBITEURS DE FARNESYL TRANSFERASE. LEUR
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux inhibiteurs de farnésyl
5 transférase de formule générale :



éventuellement leurs sels, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les
contiennent.

L'inhibition de la farnésyl transférase et, par conséquent, de la farnésylation de
10 la protéine Ras, bloque la capacité de la protéine Ras mutée à transformer les cellules
normales en cellules cancéreuses.

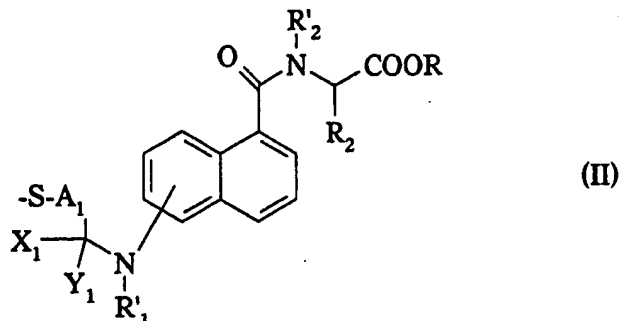
La séquence C-terminale du gène Ras contient le motif "CAAX" ou
"Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa" dans lequel Aaa représente un aminoacide aliphatique et Xaa
représente un aminoacide quelconque.

15 Il est connu que des tétrapeptides avec une séquence CAAX peuvent inhiber
la farnésylation de la protéine Ras. Par exemple, dans la demande PCT WO 91/16340
et dans la demande EP 0 461 869 ont été décrits des peptides inhibiteurs de la farnésyl
transférase Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa qui sont particulièrement représentés par les peptides
Cys-Val-Leu-Ser, Cys-Val-Ile-Met et Cys-Val-Val-Met qui manifestent leur activité
20 inhibitrice à des concentrations voisines de 10⁻⁶ ou de 10⁻⁷M.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention,
que les peptides de formule générale (I) manifestent leur activité inhibitrice (IC₅₀) à
des concentrations de l'ordre de 10⁻⁸ ou de 10⁻⁹M.

Dans la formule générale (I),
25 R₁ représente un radical de formule générale Y-S-A₁- dans lequel Y représente un
atome d'hydrogène, ou un reste d'acide gras ou un radical
alkyle ou alkoxy-carbonyle ou un radical R₄-S- dans lequel R₄ représente un radical

alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou un radical de formule générale :



dans laquelle A_1 , X_1 , Y_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 et R sont définis comme ci-après, et A_1 représente un radical alcoylène droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué en α du groupement $>C(X_1)(Y_1)$ par un radical amino, alkylamino contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, dialkylamino dont chaque partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcanoylamino contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou alkoxy-carbonylamino dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$,

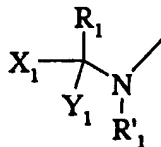
R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

R_2 représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, mercapto, alkylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alkylsulfonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque R_2 représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy, R_2 peut former avec la radical carboxy en α une lactone,

R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, alkylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialkylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou

radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles, alkyloxy, alkylthio ou alcanoyle,
 étant entendu que le radical



5 est en position -5 ou -6 du noyau naphthyle.

Plus particulièrement,

R₁ représente un radical de formule Y-S-A₁- dans lequel Y représente un atome d'hydrogène ou un reste lysine ou un reste d'acide gras contenant jusqu'à 20 atomes de carbone et A₁ représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué

10 par un radical amino ou alkylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone,

X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O,

R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

R₂ représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement
 15 substitué par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto, méthylthio, méthylsulfonyl ou méthylsulfonyl,

R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical alcoxy, ou un radical phényle.

20 Plus particulièrement encore,

R₁ représente un radical de formule Y-S-A₁- dans lequel Y représente un atome d'hydrogène et A₁ représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué par un radical amino,

25 X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O,

R'₁ représente un atome d'hydrogène,

R₂ représente un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle éventuellement substitué par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto ou méthylthio,

R'₂ représente un atome d'hydrogène, et

30 R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Tout particulièrement intéressants sont les produits de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical 2-mercapto éthyle ou 1-amino-2-mercapto

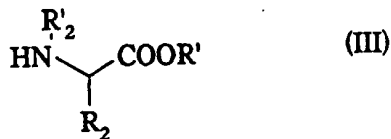
éthyle, X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$, R'_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical n.butyle ou 2-méthylthio éthyle et R'_2 représente un atome d'hydrogène, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

La présente invention concerne également les formes stéréoisomères des produits de formule générale (I). Les restes des aminoacides représentés par $R_1C(X_1)(Y_1)(NR'_1)$ et $R_3CH(NR'_3)CO-OH$ ont de préférence la configuration des aminoacides naturels.

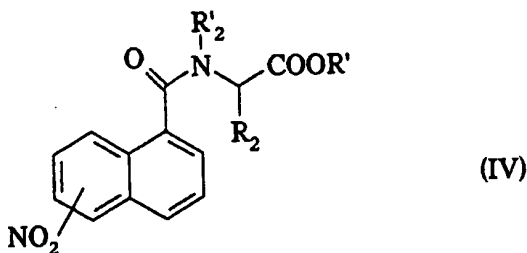
La présente invention concerne également les sels minéraux ou organiques des produits de formule générale (I).

Les nouveaux produits selon l'invention peuvent être préparés par application des méthodes connues dérivées des méthodes utilisées plus particulièrement en chimie peptidique pour l'assemblage de chaînes.

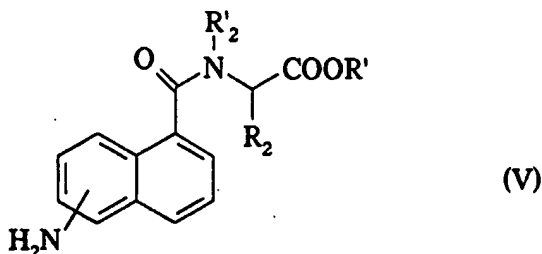
Généralement, les produits de formule générale (I), dans laquelle X_1 et Y_1 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$, sont obtenus à partir de l'acide 5-nitro ou 6-nitro naphthalèncarboxylique-1 sur lequel est condensé un amino acide de formule générale :



dans laquelle R_2 et R'_2 sont définis comme précédemment et R' représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical phényle, de préférence un radical tert-butyle, en opérant en présence d'un agent de condensation, tel que l'hydroxybenzotriazole et le dicyclohexylcarbodiimide ou le chlorhydrate de N' -(3-diméthylaminopropyl)- N -éthylcarbodiimide, et d'une base, telle que la triéthylamine, dans un solvant organique, tel que le diméthyl-formamide, pour donner un produit de formule générale :



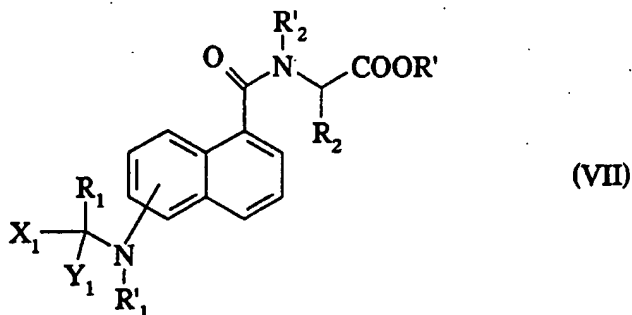
dans laquelle R_2 , R'_2 et R' sont définis comme précédemment, qui est réduit, de préférence au moyen de chlorure stanneux ou par l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, en produit de formule générale :



5 dans laquelle R_2 , R'_2 et R' sont définis comme précédemment, sur lequel est condensé un produit de formule générale :



dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et X_1 et Y_1 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$, étant entendu que les
 10 fonctions amino et mercapto portées par R_1 sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs appropriés tel qu'un radical trityle pour la fonction mercapto ou un radical tert-butoxycarbonyle pour la fonction amino, en opérant de préférence en présence d'un halogénoformiate d'alkyle (chloroformiate d'isobutyle) et d'une base organique (N-méthylmorpholine) dans un solvant organique inerte (tétrahydrofurane)
 15 pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle les symboles R_1 , R'_1 , X_1 , Y_1 , R_2 , R'_2 et R' sont définis comme précédemment dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène, au moyen d'acide trifluoroacétique en présence d'éthanedithiol ou de
 20 triéthylsilane, lorsque les groupements protecteurs représentent des radicaux trityle, tert-butoxycarbonyle ou tert-butyle, pour obtenir un produit de formule générale (I)

dans laquelle X_1 et Y_1 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$.

Généralement les produits de formule générale (I) dans laquelle les symboles X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action
5 d'un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, étant entendu que les fonctions amino et mercapto portées par R_1 sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs appropriés tel qu'un radical trityle pour la fonction mercapto ou un radical
10 tert-butoxycarbonyle pour la fonction amino, sur un produit de formule générale (V) en présence d'un agent réducteur tel que le cyanoborohydrure de sodium, le borohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou l'hydrogène en présence d'un catalyseur. Généralement la réaction s'effectue dans un solvant organique tel qu'un alcool comme le méthanol éventuellement en association avec un
15 autre solvant organique tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane. Il est particulièrement avantageux d'opérer en milieu anhydre.

La condensation de l'aldéhyde avec l'amine étant réalisée, les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène par application des techniques habituelles. Ainsi, les groupements protecteurs Boc ou trityle ou tert-butyle peuvent
20 être remplacés par des atomes d'hydrogène au moyen d'acide trifluoroacétique en présence d'éthanedithiol ou de triéthylsilane.

Lorsque dans la formule générale (I) le symbole R_2 forme avec la fonction carboxy en α une lactone, le traitement en milieu basique du produit correspondant conduit au produit de formule générale (I) dans laquelle R_2 représente un radical
25 alkyle substitué par un radical hydroxy. Généralement, l'ouverture de la lactone s'effectue dès que le pH devient supérieur à 7. Il est particulièrement avantageux d'opérer en présence d'une base minérale (soude, potasse) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange eau-méthanol.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome
30 d'hydrogène peuvent être obtenus par saponification d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical alkyle éventuellement substitué ou radical phényle éventuellement substitué.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical
alkyle éventuellement substitué ou un radical phényle éventuellement substitué comme
35 indiqué précédemment peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule

générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène dans les conditions habituelles d'estérification qui ne touchent pas au reste de la molécule.

Les acides 5-nitro ou 6-nitro-naphtalène-1-carboxylique peuvent être préparés selon le procédé décrit par T. NAKAYAMA et coll., Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

Le S-triphénylméthyl-N-tert-butoxycarbonyl-cystéinal peut être préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen EP 0 618 221.

Les produits de formule générale (I) peuvent être purifiés selon les méthodes habituelles telles que la chromatographie.

Les exemples suivants illustrent la préparation des produits selon l'invention.

EXEMPLE 1

On prépare l'acide 5-nitro-naphtalène-1-carboxylique selon la méthode de T. NAKAYAMA et coll., Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

A une solution de 2,17 g de l'acide 5-nitro-naphtalène-1-carboxylique dans 30 cm³ de dichlorométhane et 13 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 2 g de chlorohydrate de l'ester méthylique de la (L)-méthionine, 1,35 g de 1-hydroxybenzotriazole, 1,4 cm³ de triéthylamine et 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté, lavé par 2 fois 5 cm³ de diméthylformamide et puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans 100 cm³ de dichlorométhane, lavé par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v) puis par une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % et enfin par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 3,4 g d'un solide marron que l'on purifie par chromatographie sur silice [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes)]. On obtient ainsi 2,6 g de l'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; (CD₃)₂SO d₆ ; δ en ppm) : de 2,00 à 2,25 (mt, 2H : CH₂) ; 2,11 (s, 3H : SCH₃) ; 2,65 (mt, 2H : SCH₂) ; 3,77 (s, 3H : OCH₃) ; 4,70 (mt, 1H : CHN) ; 7,82 et 7,89 (2t, J = 8,5 Hz, 2H : H en 3 et H en 7) ; 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H en 2) ; 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H en 4) ; 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H en 8) ; 8,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H en 6) ; 9,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH).

A une solution de 1,09 g de l'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphthyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dans 23 cm³ d'acétate d'éthyle et 6 cm³ d'éthanol, on ajoute 3,39 g de dihydrate de chlorure d'étain (II). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de 70°C, versé sur de la glace puis amené à pH
5 voisin de 7-8 par addition d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 % (p/v). Le mélange obtenu est filtré sur verre fritté garni de célite. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse est extraite 3 fois par 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi
10 0,9 g d'ester méthylique de la N-[(5-amino-naphthyl)-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une huile dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec addition de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : de 1,95 à 2,25 (mt, 2H : CH₂) ; 2,09 (s, 3H : SCH₃) ; 2,62 (mt, 2H : SCH₂) ; 3,71 (s, 3H : OCH₃) ; 4,63
15 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H en 6) ; de 7,15 à 7,60 (mt, 4H : H aromatiques) ; 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H en 8) ; 8,84 (d résiduel, J = 7,5 Hz, 1H : CONH).

A une solution de 1,25 g de N-tert-butoxycarbonylamino-S-triphénylméthyl-L cystéine et de 0,3 cm³ de N-méthylmorpholine dans 25 cm³ de tétrahydrofuranne, à
20 une température voisine de -15°C, on ajoute 0,35 cm³ de chloroformiate d'isobutyle puis une solution de 0,9 g de l'ester méthylique de la N-[(5-amino-naphthyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours à une température voisine de 20°C, puis filtré et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle,
25 lavé par de l'eau distillée, puis par une solution aqueuse 0,5N d'hydrogénocarbonate de sodium, une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v), et enfin par de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 2 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie sur silice [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle
30 (90-10 en volumes)]. On obtient 1,5 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,43 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; de 2,00 à 2,25 (mt, 4H : CH₂ et CH₂SAr) ; 2,08

(s, 3H : SCH₃) ; 2,60 (mt, 2H : SCH₂) ; 3,74 (s, 3H : OCH₃) ; 4,32 (mt, 1H : NCH) ; 4,64 (mt, 1H : CHCOO) ; de 7,20 à 7,80 (mt, 20H : H aromatiques et CONH) ; de 8,00 à 8,15 (mt, 2H : H en 8 et H en 6) ; 9,02 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH) ; 10,08 (s, 1H : ArNH).

- 5 A une solution de 0,45 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 1 cm³ d'eau et 10 cm³ de tétrahydrofurane, à une température voisine de 5°C, on ajoute 0,061 g de lithine dihydratée. La solution est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C et puis concentrée sous pression réduite.
- 10 On obtient 0,47 g de N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une meringue.

- 15 A un mélange de 0,44 g de N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 2 cm³ d'eau et 2 cm³ d'éthanedithiol, à une température voisine de 5°C, on ajoute 2 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute, goutte à goutte, 20 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré 2 fois par 30 cm³ d'éther éthylique puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 0,23 g du trifluoroacétate
- 20 de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,90 à 2,25 (mt, 2H : CH₂) ; 2,10 (s, 3H : SCH₃) ; 2,65 (mt, 2H : SCH₂) ; 3,15 (d, J = 7 Hz, 2H : SCH₂) ; 4,28 (mt, 1H : NCH) ; 4,61 (mt, 1H : CHCOO) ; de 7,45 à 7,80 (mt, 4H : H aromatiques) ; de 8,10 à 8,30 (mt, 2H : H en 8 et H en 6) ; 8,90 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH) ; 10,20 (mf, 1H : ArNHCO)
- analyse élémentaire : C₁₉H₂₃N₃O₄S₂, 1,5 CF₃CO₂H :

Calculé (%) : C = 45,78 ; H = 4,33 ; N = 7,45 ; S = 11,37

Trouvé (%) : C = 45,92 ; H = 4,05 ; N = 7,54 ; S = 11,66.

30 EXEMPLE 2

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,52 g d'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-

butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,17 g de trifluoroacétate de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercaptopropionylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,08 (mt, 2H : CH_2) ; 2,10 (s, 3H : SCH_3) ; 2,64 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,21 (d, $J = 6$ Hz, 2H : SCH_2) ; 3,78 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,39 (t, $J = 6$ Hz, 1H : CHN) ; 4,69 (mt, 1H : CHCOO) ; de 7,60 à 7,80 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 6 et H 7) ; 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H 8) ; 8,25 (dd, $J = 7,5$ et 2,5 Hz, 1H : H 4) ; de 8,00 à 8,60 (mf, 2H : NH_2) ; 9,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH) ; 10,60 (mf, 1H : ArNHCO).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 1,33 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) : C = 46,33 ; H = 4,52 ; N = 7,15 ; S = 10,91

Trouvé (%) : C = 46,2 ; H = 4,5 ; N = 7,3 ; S = 11,4

EXEMPLE 3

- 15 A une solution de 0,55 g d'ester méthylique de la N-[(5-amino-naphthyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dans 30 cm^3 de méthanol on ajoute 0,74 g de S-triphénylméthyl-N-tert-butoxycarbonyl-cystéinal préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen EP 0 618 221, 0,1 cm^3 d'acide acétique concentré, et du tamis moléculaires (3Å). Le mélange réactionnel est agité pendant
- 20 20 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 0,32 g de cyanoborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C, puis filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par du méthanol. Le filtrat, concentré sous pression réduite, donne une
- 25 pâte qui est purifiée par chromatographie sur silice [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)]. On obtient ainsi 0,3 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,42 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,08 (mt, 2H : CH_2) ; 2,10 (s, 3H : SCH_3) ; de 2,25 à 2,55 (mt, 2H : CH_2S) ; 2,65 (mt, 2H : CH_2S) ; de 3,00 à 3,25 (mt, 2H : NCH_2) ; 3,75 (s, 3H : COOCH_3) ; 3,82 (mt, 1H : NCH) ; 4,76 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,15 (mf, 1H : ArNH) ; 6,52 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique en ortho de l'amine) ; 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H : OCONH) ; de 7,10 à 7,60 (mt, 19H : H

aromatiques) ; 8,02 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en ortho de l'amide) ; 8,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH).

A une solution de 0,3 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 1 cm³ d'eau et 10 cm³ de tétrahydrofurane, à une température voisine de 5°C, on ajoute 0,04 g de lithine dihydratée. La solution est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,3 g de N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une meringue.

A un mélange de 0,3 g de N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 1,5 cm³ d'eau et 1,5 cm³ d'éthanedithiol, on ajoute, à une température voisine de 5°C, 1,5 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute, goutte à goutte, 15 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré 3 fois par 25 cm³ d'éther éthylique puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 0,14 g de trifluoroacétate de N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une pâte jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec addition de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : de 1,95 à 2,20 (mt, 2H : CH₂) ; 2,10 (s, 3H : SCH₃) ; de 2,50 à 2,70 (mt, 2H : CH₂S) ; 2,88 (mt, 2H : CH₂S) ; de 3,30 à 3,70 (mt, 3H : NCH₂ et NCH) ; 4,59 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,30 (mf: ArNH résiduaire) ; 6,71 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en ortho de l'amine) ; de 7,30 à 7,60 (mt, 4H : H aromatiques) ; 8,26 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : H aromatique en ortho de l'amide) ; 8,70 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH résiduaire).

- analyse élémentaire : C₁₉H₂₅N₃O₃S₂, 1,25 CF₃CO₂H

Calculé (%) : C = 46,94 ; H = 4,81 ; N = 7,64 ; S = 11,66

Trouvé (%) : C = 46,69 ; H = 4,32 ; N = 7,46 ; S = 11,90.

30 EXEMPLE 4

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,33 g d'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-

3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,05 g de trifluoroacétate de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,10 (mt, 2H : CH_2) ; 2,12 (s, 3H : SCH_3) ; 2,63 (mt, 2H : CH_2S) ; 2,92 (mt, 2H : CH_2S) ; de 3,30 à 3,70 (mt : NCH_2CHN) ; 3,76 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,79 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,40 (mf, 1H : ArNH) ; 6,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6) ; 7,40 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 7) ; 7,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 8) ; de 7,40 à 7,60 (mt, 2H : H 2 et H
10 3) ; 8,13 (mf, 3H : $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$) ; 8,30 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H 4) ; 8,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,2 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) : C = 48,18 ; H = 5,09 ; N = 7,52 ; S = 11,48
 Trouvé (%) : C = 48,0 ; H = 5,1 ; N = 7,7 ; S = 11,9

15 EXEMPLE 3

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de N-[(5-nitro-naphthyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 1,1 g d'acide 5-nitro-naphthalène-1-carboxylique et de l'ester méthylique de la L-norleucine, on obtient 1,3 g d'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphthyl)-1-carbonyl]-L-norleucine.

- 20 En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de N-[(5-amino-naphthyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 1,3 g d'ester méthylique de N-[(5-nitro-naphthyl)-1-carbonyl]-L-norleucine, on obtient 1,2 g d'ester méthylique de N-[(5-amino-naphthyl)-1-carbonyl]-L-norleucine.

- 25 En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 1,4 g d'ester méthylique de N-[(5-amino-naphthyl)-1-carbonyl]-L-norleucine, on obtient 0,67 g d'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-norleucine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3) ; de 1,25 à 1,60 (mt, 4H : CH_2) ; 1,43 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,80 (mt, 2H : CH_2) ; de 2,20 à 2,70 (mt, 2H : CH_2S) ; de 3,00 à 3,50 (mt, 2H : NCH_2) ; 3,75 (s, 3H : COOCH_3) ; 3,82 (mt, 1H : NCH) ; 4,50 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,10 (mf, 1H : ArNH) ; 6,52 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique

en ortho de l'amine) ; 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H : OCONH) ; de 7,00 à 7,60 (mt, 19H : H aromatiques) ; 8,05 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en ortho de l'amide) ; 8,80 (d, J = 7 Hz, 1H : CONH).

- spectre de masse (DIC) : M/Z = 746 (MH⁺)

5 En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,65 g d'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-norleucine, on obtient 0,6 g de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-norleucine.

10 En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,6 g de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-norleucine, on obtient 15 0,06 g de trifluoroacetate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphthyl-1-carbonyl]-L-norleucine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃) ; 1,40 (mt, 4H : CH₂) ; 1,81 (mt, 2H : CH₂) ; 2,91 (mt, 2H : CH₂S) ; de 3,30 à 3,70 (mt, 3H : CHN et NCH₂) ; 4,44 (mt, 1H : 20 CHCOO) ; 6,40 (mf, 1H : ArNH) ; 6,71 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique en ortho de l'amine) ; de 7,30 à 7,60 (mt, 4H : H aromatiques) ; 8,10(mf, 2H : NH₂) ; 8,30 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en ortho de l'amide) ; 8,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH)

- analyse élémentaire : C₂₀H₂₇N₃O₃S, CF₃CO₂H

25 Calculé (%) : C = 52,48 ; H = 5,60 ; N = 8,34 ; S = 6,37

Trouvé (%) C = 51,19 ; H = 5,46 ; N = 7,93 ; S = 6,18

- spectre de masse (LSIMS) : M/Z = 390 (MH⁺).

EXEMPLE 6

30 En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation l'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 4,7 g d'ester éthylique de la L-méthionine, on obtient 7,35 g d'ester éthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,08 (mt, 2H : CH_2) ; 2,11 (s, 3H : SCH_3) ; 2,65 (mt, 2H : CH_2S) ; 4,22 (mt, 2H : COOCH_2 de l'éthyle) ; 4,66 (mt, 1H : CHCOO) ; de 7,80 à 8,00 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 7) ; 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4) ; 8,46 et 8,56 (2 d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6 et H 8) ; 9,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 1,38 g d'ester éthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 1,02 g d'ester éthylique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 1 g d'ester éthylique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,94 g d'ester éthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,4 g d'ester éthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,033 g de l'ester éthylique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes:

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,10 (mt, 2H : CH_2) ; 2,11 (s, 3H : SCH_3) ; 2,65 (mt, 2H : CH_2S) ; 2,90 (AB dédoublé, $J = 14$ et 5 Hz, 2H : CH_2S) ; de 3,30 à 3,70 (mt : NCH_2CHN) ; 4,21 (mt, 2H : COOCH_2 de l'éthyle) ; 4,65 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,38 (mt, 1H : ArNH) ; 6,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6) ; 7,40 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 7) ; 7,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 8) ; de 7,40 à 7,60 (mt, 2H : H 2 et H 3) ; 8,30 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H 4) ; 8,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) : C = 50,26 ; H = 5,5 ; N = 7,65 ; S = 11,67

Trouvé (%) : C = 49,9 ; H = 5,8 ; N = 7,7 ; S = 11,7

EXEMPLE 7

A une solution de 5,36 g N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine dans 100 cm³ de diéthyléther on ajoute 2,68 g de 5-indanol, puis 0,24 g de 4-diméthylaminopipéridine et 4,96 g de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C jusqu'à estérification complète, puis filtré sur un verre fritté et lavé successivement par trois fois 100 cm³ d'eau, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique à 5 % (v/v), puis par 100 cm³ d'eau et enfin par deux fois 100 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 4,03 g de l'ester de 5-indanyle de la N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

A une solution de 0,96 g de l'ester de 5-indanyle de la N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine dans 25 cm³ de dichlorométhane on ajoute 5 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. On obtient, après élimination du solvant et cristallisation dans le diisopropyléther, 0,5 g de l'ester de 5-indanyle de la L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir 0,5 g de l'ester de 5-indanyle de la L-méthionine, on obtient 0,28 g de l'ester de 5-indanyle de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,10 (mt, 2H : CH₂ de l'indanyle) ; 2,14 (s, 3H : SCH₃) ; 2,24 (mt, 2H : CH₂) ; 2,73 (mt, 2H : CH₂S) ; 2,87 et 2,90 (2 t, J = 7,5 Hz, 2H chacun : ArCH₂ de l'indanyle) ; 4,88 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,95 (dd, J = 9 et 2 Hz, 1H : H 6 de l'indanyle) ; 7,06 (d, J = 2 Hz, 1H : H 4 de l'indanyle) ; 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H : H 7 de l'indanyle) ; 7,76 (t, J = 8 Hz, 1H : H 7) ; de 7,85 à 8,00 (mt, 2H : H 2 et H 3) ; 8,35 et 8,60 (2 d, J = 8 Hz, 1H chacun : H 6 et H 8) ; 8,43 (dd, J = 7,5 et 3 Hz, 1H : H 4) ; 9,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H : ArCONH).

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 4,64 g de l'ester de 5-indanyle de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine,

on obtient 3,40 g de l'ester de 5-indanyle de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,07 (mt, 2H : CH_2 de l'indanyle) ; 2,14 (s, 3H : SCH_3) ; de 2,10 à 2,30 (mt, 2H : CH_2) ; 2,72 (mt, 2H : CH_2S) ; 2,88 et 2,94 (2 t, $J = 7$ Hz, 2H chacun : ArCH_2 de l'indanyle) ; 4,82 (mt, 1H : CHCOO) ; 5,81 (s large, 2H : NH_2) ; 6,72 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 6) ; 6,94 (dd, $J = 8$ et 2 Hz, 1H : H 6 de l'indanyle) ; 7,05 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 4 de l'indanyle) ; 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 7) ; 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 7 de l'indanyle) ; de 7,35 à 7,55 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 8) ; 8,20 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H 4) ; 9,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthiopropyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir 0,22 g de l'ester de 5-indanyle de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,38 g de l'ester de 5-indanyle de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 1,38 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,07 (mt, 2H : CH_2 de l'indanyle) ; 2,12 (s, 3H : SCH_3) ; 2,25 (mt, 2H : CH_2) ; de 2,55 à 2,80 (mt, 4H : CH_2S) ; 2,86 et 2,90 (2 t, $J = 7,5$ Hz, 2H chacun : ArCH_2 de l'indanyle) ; de 3,00 à 3,30 (mt, 2H : NCH_2) ; 3,81 (mt, 1H : CHN) ; 4,82 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,52 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H 6) ; 6,92 (dd, $J = 8$ et 2 Hz, 1H : H 6 de l'indanyle) ; 7,02 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 4 de l'indanyle) ; de 7,10 à 7,60 (mt, 20H : H 7 de l'indanyle - $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - H 2 - H 3 - H 7 et H 8) ; 8,03 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : H 4).

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,38 g de l'ester de 5-indanyle de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,064 g du trifluoroacétate de l'ester de 5-indanyle de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,06 (mt, 2H : CH_2 de l'indanyle) ; 2,12 (s, 3H : SCH_3) ; 2,22 (mt, 2H : CH_2) ; 2,70 (mt, 2H : CH_2S) ; de 2,75 et 2,85 (mt, 6H chacun : ArCH_2 de l'indanyle et CH_2S) ; de 3,00 à 3,60 (mt : NCH_2CHN) ; 4,82 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,36 (mt, 1H : ArNH) ; 6,68 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H 6) ; 6,92 (dd, $J = 8$ et 2 Hz, 1H : H 6 de l'indanyle) ; 7,02 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 4 de l'indanyle) ; 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 7 de l'indanyle) ; 7,32 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 7) ; de 7,45 à 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 8) ; 8,26 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : H 4) ; 9,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).
- analyse élémentaire : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:
- | | | |
|----|---------------|--|
| 10 | Calculé (%) : | C = 56,5 ; H = 5,37 ; N = 6,59 ; S = 10,06 |
| | Trouvé (%) : | C = 56,2 ; H = 5,6 ; N = 6,6 ; S = 10,1 |

EXEMPLE 8

A une solution de 0,3 g de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 5 cm³ de diéthyléther on ajoute 0,048 g d'alcool benzylique, puis 0,054 g de 4-diméthylaminopipéridine et 0,1 g de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C jusqu'à estérification complète, puis filtré sur un verre fritté et lavé successivement trois fois par 100 cm³ d'eau, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique à 5 % (v/v), puis par 20 100 cm³ d'eau et enfin deux fois par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 0,21 g de l'ester benzylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont 25 utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,21 g de l'ester benzylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,021 g du trifluoroacétate de l'ester benzylique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous 30 forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 2,10 (mt, 2H : CH_2) ;

2,10 (s, 3H : SCH₃) ; de 2,50 à 3,00 (mt, 4H : CH₂S) ; de 3,10 à 3,90 (mt, 3H : NCH₂CHN) ; 4,73 (mt, 1H : CHCOO) ; 5,23 (AB limite, J = 13,5 Hz, 2H : COOCH₂Ar) ; 6,32 (mt résiduel : ArNH) ; 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H 6) ; de 7,20 à 7,60 (mt, 9 H : H aromatiques - H 2 - H 3 - H 7 et H 8) ; 8,27 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H 4) ; 8,98 (d résiduel, J = 7,5 Hz : ArCONH).

- analyse élémentaire : C₂₆H₃₁N₃O₃S₂, 1,25 CF₃CO₂H :

Calculé (%) : C = 53,47 ; H = 5,08 ; N = 6,56 ; S = 10,02

Trouvé (%) : C = 53,3 ; H = 4,9 ; N = 6,7 ; S = 10,2

EXEMPLE 9

10 En opérant comme dans l'exemple 8 pour la préparation de l'ester benzylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthiopropyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,053 g de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol, on obtient 0,43 g de produit qui purifiée par chromatographie sur silice [éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes)
15 conduit à 0,31 g d'ester 2-(2-méthoxyéthoxy)éthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,45 (s, 9H : OC(CH₃)₃) ; 2,12 (mt, 2H : CH₂) ; 2,12 (s, 3H : SCH₃) ; 2,54 et
20 2,64 (2 mts, 2H chacun : CH₂S) ; de 3,05 à 3,30 (mt, 2H : NCH₂) ; 3,36 (s, 3H : COOCH₃) ; de 3,40 à 4,05 (mt, 7H : OCH₂ et CHN) ; 4,37 (mt, 2H : COOCH₂) ; 4,68 (d, J = 8 Hz, 1H : NHCOO) ; 5,05 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,52 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H 6) ; 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H : ArCONH) ; de 7,10 à 7,90 (mt, 21H : SC(C₆H₅)₃ - H 2 - H 3 - H 4 - H 7 - H 8 et ArNH).

25 En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,21 g de l'ester 2-(2-méthoxyéthoxy)éthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,051 g du trifluoroacétate de l'ester 2-(2-méthoxyéthoxy) éthylique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-
30 naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,10 (mt, 2H : CH₂) ; 2,12 (s, 3H : SCH₃) ; 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H :

CH₂S) ; 2,90 (AB limite, 2H : CH₂S) ; 3,25 (s, 3H : OCH₃) ; de 3,30 à 3,80 (mt, 9H : OCH₂ et NCH₂CHN) ; 4,28 (mt, 2H : COOCH₂) ; 4,67 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,32 (mf, 1H : ArNH) ; 6,72 (d large, J = 8 Hz, 1H : H 6) ; 7,37 (t, J = 8 Hz, 1H : H 7) ; de 7,40 à 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 8) ; 8,09 (mf, 3H : NH₃⁺CF₃COO⁻) ; 8,28 (d large, J = 8 Hz, 1H : H 4) ; 8,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H : ArCONH).

- analyse élémentaire : C₂₄H₃₅N₃O₅S₂, 1,25 CF₃CO₂H :

Calculé (%) : C = 48,8 ; H = 5,60 ; N = 6,44 ; S = 9,83

Trouvé (%) : C = 48,8 ; H = 5,7 ; N = 6,6 ; S = 10,0

EXEMPLE 10

10 En opérant comme dans l'exemple 7 pour la préparation de l'ester de 5-indanyle de la N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine mais à partir de 3,73 g de 2-(phénylesulfonyle)éthanol, on obtient 7,9 g d'ester 2-(phénylesulfonyle)éthyle de la N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

15 En opérant comme dans l'exemple 7 pour la préparation de l'ester de 5-indanyle de la L-méthionine mais à partir de 4,17 g d'ester 2-(phénylesulfonyle)éthyle de la N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine, on obtient 3,54 g d'ester 2-(phénylesulfonyle)éthyle de la L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

20 En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 2,75 g d'ester 2-(phénylesulfonyle)éthyle de la L-méthionine, on obtient 2,06 g d'ester 2-(phénylesulfonyle)éthyle de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,92 (mt, 2H : CH₂) ; 2,06 (s, 3H : SCH₃) ; 2,55 (mt, 2H : CH₂S) ; 3,81 (t, J = 6 Hz, 2H : CH₂SO₂) ; de 4,35 à 4,55 (mt, 2H : COOCH₂) ; 4,48 (mt, 1H : CHCOO) ; 7,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H : H aromatiques en méta du sulfonyle) ; de 7,75 à 7,95 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 7 et H aromatique en para du sulfonyle) ; 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du sulfonyle) ; 8,34 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz, 1H : H 4) ; 8,40 et 8,53 (2 d larges, J = 8 Hz, 1H chacun : H 6 et H 8) ; 9,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H : ArCONH).

30 En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir

2,06 g de l'ester 2-(phénylsulfonyl)éthylrique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 3,40 g de l'ester 2-(phénylsulfonyl)éthylrique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

5 En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthiopropyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir 0,972 g de l'ester 2-(phénylsulfonyl)éthylrique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,21 g de l'ester 2-(phénylsulfonyl)éthylrique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-
10 méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl]-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,21 g de l'ester 2-(phénylsulfonyl)éthylrique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-
15 carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,013 g du trifluoroacétate de l'ester 2-(phénylsulfonyl)éthylrique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl]-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6
20 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 1,90 (mt, 2H : CH_2) ; 2,05 (s, 3H : SCH_3) ; 2,54 (mt : CH_2S) ; 2,88 (mt, 2H : CH_2S) ; de 3,40 à 3,65 (mt, 3H : NCH_2CHN) ; 3,76 (AB limite, 2H : CH_2SO_2) ; 4,38 et 4,45 (AB limite, 1H chacun : COOCH_2) ; 4,46 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 6) ; 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 7) ; de 7,45 à 7,60 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 8) ; 7,68 (t, $J = 7,5$
25 Hz, 2H : H aromatiques en méta du sulfonyle) ; 7,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromatique en para du sulfonyle) ; 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du sulfonyle) ; 8,26 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H 4) ; 8,76 (d résiduel, $J = 7,5$ Hz : ArCONH).

- spectre de masse (DIC) : $M/Z = 576$ (MH^+).

30 EXEMPLE 11

A une suspension de 4,7 g d'acide 5-nitro-1-naphtoïque dans 50 cm^3 de méthanol, on ajoute 1 cm^3 d'acide sulfurique à 97 %, puis on porte au reflux pendant 12 heures. La solution est refroidie à une température voisine de 20°C , le précipité formé est essoré et lavé deux fois par 5 cm^3 de méthanol glacé, puis séché jusqu'à

poids constant. On obtient 4,56 g de 5-nitro-1-naphtoate de méthyle fondant à 105°C.

A une solution de 4,45 g de 5-nitro-1-naphtoate de méthyle dans un mélange de 150 cm³ d'acétate d'éthyle et 35 cm³ d'éthanol on ajoute 21,5 g de dihydrate de chlorure d'étain (II). La solution est chauffée à une température voisine de 70°C pendant 30 minutes, puis refroidie à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est versé sur 200 cm³ de glace, le pH de la solution est progressivement amené à 7-8 par addition d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 % (p/v). Le mélange obtenu est filtré sur un verre fritté garni de célite, la phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 4,5 g de 5-amino-1-naphtoate de méthyle sous forme d'une huile qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

A une solution de 4,5 g de 5-amino-1-naphtoate de méthyle dans 30 cm³ de méthanol on ajoute 14,75 g de S-triphénylméthyl-N-tert-butoxycarbonyl-cystéinal, 0,14 cm³ d'acide acétique concentré, du tamis moléculaires (3Å) puis 4,15 g de cyanoborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par du méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite, redissous dans 150 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v), par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v), par 100 cm³ d'eau distillée, par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 10 % (p/v), et enfin par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (85-15 en volumes)]. On obtient 3,5 g de 5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-1-naphtoate de méthyle sous forme d'une meringue beige qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

A une solution de 1,5 g de 5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-1-naphtoate de méthyle dans 25 cm³ de diméthylformamide, on ajoute sous agitation 3,6 cm³ d'iodure de méthyle et 7 g d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis versé sur 200 cm³ de glace. La

phase aqueuse est extraite 3 fois par 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. L'huile rouge obtenue est purifiée par chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)]. On obtient

5 0,56 g de 5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-1-naphtoate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (s, 9H : OC(CH₃)₃) ; 2,28 (mt, 2H : SCH₂) ; 2,62 (s, 3H : NCH₃) ; 2,85 et 3,04 (2 dd, respectivement J = 13 et 7 Hz et J = 13 et 6.5 Hz, 1H chacun :

10 NCH₂) ; 3,82 (mt, 1H : CHN) ; 3,96 (s, 3H : COOCH₃) ; 6,83 (d, J = 9 Hz, 1H : NHCOO) ; 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H : H 6) ; de 7,20 à 7,40 (mt, 15H : SC(C₆H₅)₃) ; 7,47 et 7,52 (2 t, J = 8 Hz, 1H : H 3 et H 7) ; de 8,10 à 8,15 et 8,36 (respectivement mt et d, J = 8 Hz, 2 H et 1H : H 2 - H 4 et H 8).

A une solution de 0,56 g de 5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-1-naphtoate de méthyle dans 25 cm³

15 d'eau distillée et 55 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,2 g de potasse. La solution est chauffée au reflux pendant 2 heures, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est redissous dans de l'eau distillée puis amené à pH 3 avec une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v). La phase aqueuse est extraite 3 fois par 50 cm³

20 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 0,55 g d'acide 5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-1-naphtoïque, sous forme d'une huile jaune, qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre

25 purification.

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,55 g d'acide 5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-1-naphtoïque, on obtient 1,2 g d'une huile orange qui, purifiée par

30 chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes)], conduit à 0,55 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm) : 1,41 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,06 (mt, 2H : CH_2) ; 2,10 (s, 3H : SCH_3) ; 2,38 (mt, 2H : SCH_2) ; 2,60 (mt, 2H : CH_2S) ; 2,60 (s, 3H : NCH_3) ; 2,85 et 3,04 (2 mts, 1H chacun : NCH_2) ; 3,75 (s, 3H : COOCH_3) ; 3,82 (mt, 1H : CHN) ; 4,69 (mt, 1H :
5 CHCOO) ; 6,85 (d, $J = 9$ Hz, 1H : NHCOO) ; 7,10 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6) ; de 7,20 à 7,45 et 7,42 (2 mts, respectivement 16H et 1H : $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - H 3 et H 7) ; 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 2) ; 7,85 et 7,92 (2 d, $J = 8$ Hz, 1H chacun : H 4 et H 8) ; 8,91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H : ArCONH).

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,3 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine. On obtient 0,3 g de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonyl-
10 amino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,25g de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on
20 obtient 0,045 g du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propyl-N-méthyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : de 1,95 à 2,15 (mt, 2H : CH_2) ; 2,10 (s, 3H : SCH_3) ; 2,63 (mt, 2H :
25 SCH_2) ; 2,78 (s, 3H : NCH_3) ; 2,84 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,28 et 3,40 (2 dd, respectivement $J = 11$ et 8 Hz et $J = 11$ et 6 Hz, 1H chacun : NCH_2) ; 3,57 (mt, 1H : CHN) ; 4,60 (mt, 1H : CHCOO) ; 7,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 6) ; 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 7) ; de 7,55 à 7,70 (mt, 2H : H 2 et H 3) ; 7,95 (mf, 2 H : NH_2) ; 7,99 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 8) ; 8,55 (dd, $J = 8$ et 2 Hz, 1H : H 4) ; 8,83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H :
30 ArCONH).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,25 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) :	C = 47,9 ; H = 5,05 ; N = 7,45 ; S = 11,37
Trouvé (%) :	C = 47,7 ; H = 5,3 ; N = 7,4 ; S = 11,4

EXEMPLE 12

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,25 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propyl-N-méthyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,049 g du trifluoroacétate de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propyl-N-méthyl-amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d_4 , δ en ppm) : 2,06 (mt, 2H : CH_2) ; 2,10 (s, 3H : SCH_3) ; 2,63 (mt, 2H : SCH_2) ; 2,80 (s, 3H : NCH_3) ; 2,84 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,30 et 3,42 (2 dd, $J = 13,5$ et 9 Hz et $J = 13,5$ et 5,5 Hz, 1H chacun : NCH_2) ; 3,59 (mt, 1H : CHN) ; 3,75 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,70 (mt, 1H : CHCOO) ; 7,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 6) ; de 7,50 à 7,70 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 7) ; 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H 8) ; 8,53 (dd, $J = 7,5$ et 2 Hz, 1H : H 4) ; 8,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2, 1,25 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) :	C = 48,82 ; H = 5,27 ; N = 7,27 ; S = 11,09
Trouvé (%) :	C = 48,3 ; H = 5,1 ; N = 7,0 ; S = 11,2

20 EXEMPLE 13

A une suspension de 3,75 g de S-triphénylméthyl-L-cystéine dans 15 cm^3 d'eau, on ajoute sous agitation 1,5 cm^3 de soude à 33 % (p/p) suivie de 1,5 cm^3 de diméthylsulfate. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation à 90°C jusqu'à obtention d'une solution limpide, puis chauffé au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau puis au diéthyléther. On obtient ainsi 1,95 g de N-méthyl-S-triphénylméthyl-L-cystéine fondant à 114°C.

A une solution de 1,95 g de N-méthyl-S-triphénylméthyl-L-cystéine dans 20 cm^3 de dichlorométhane on ajoute 0,68 cm^3 de triéthylamine et 1,06 g de di-tert-butyl dicarbonate. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis lavé par une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v) et enfin par de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le solide beige obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle]. On obtient 0,4 g de

N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-S-triphénylméthyl-L-cystéine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d 4, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,40 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ; de 2,55 à 2,82 (mt, 2H : SCH_2) ; 2,68 (s, 3H : NCH_3) ; 4,16 (dd, $J = 10$ et 5,5 Hz, 1H : CHN) ; de 7,20 à 7,45 (mt, 15H : H aromatiques).

A une suspension de 1,57 g de N,O diméthylhydroxylamine dans 10 cm³ de dichlorométhane à une température voisine de 0°C, on ajoute 1,96 cm³ de N-méthyl pipéridine. Cette solution est additionnée au mélange réactionnel contenant 7,8 g de N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-S-triphénylméthyl-L-cystéine, 1,96 cm³ de N-méthyl pipéridine et 2,08 cm³ d'isobutylchloroformiate dans 20 cm³ de dichlorométhane à une température voisine de -8°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis lavé par une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v), puis par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 % (p/v) et enfin par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile épaisse rouge obtenue est purifiée par chromatographie sur silice [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes)]. On obtient 4,2 g de N-(N-méthyl-2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionyl)-N,O-diméthyl-hydroxylamine sous forme d'une huile rouge dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton : (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d 4, à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,41 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ; de 2,35 à 2,75 (mt, 2H : SCH_2) ; 2,62 (s, 3H : NCH_3) ; 3,06 (s, 3H : NCH_3) ; 3,60 (s, 3H : NOCH_3) ; 4,89 (dd, $J = 9,5$ et 6 Hz, 1H : CHN) ; de 7,20 à 7,45 (mt, 15H : H aromatiques).

A une suspension de 0,386 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 35 cm³ de diéthyléther à une température voisine de -45°C, on ajoute 4,2 g de N-(N-méthyl-2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionyl)-N,O-diméthyl-hydroxylamine dans 15 cm³ de diéthyléther. On laisse, sous agitation, la température remonter vers 0°C. Après refroidissement à une température voisine de -35°C, on ajoute une solution de 1,77 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans

6,5 cm³ d'eau. La phase organique est lavée 3 fois par 10 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique normale, puis 2 fois par 10 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et enfin par 10 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient 2,2 g de N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-S-triphénylméthyl-cystéinal qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthiopropylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 2,9 g de N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-S-triphénylméthyl-cystéinal, on obtient 0,55 g de l'ester méthylique de la N-{5-[(N-méthyl-2(R)-tert-butoxycarbonylamino)-3-triphénylméthylthiopropylamino]-naphtyl-1-carbonyl}-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,35 g d'ester méthylique de la N-{5-[(N-méthyl-2(R)-tert-butoxycarbonylamino)-3-triphénylméthylthio-propylamino]-naphtyl-1-carbonyl}-L-méthionine, on obtient 0,33 g de N-{5-[(N-méthyl-2(R)-tert-butoxycarbonylamino)-3-triphénylméthylthio-propylamino]-naphtyl-1-carbonyl}-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,33 g de la N-{5-[(N-méthyl-2(R)-tert-butoxycarbonylamino)-3-triphénylméthylthio-propylamino]-naphtyl-1-carbonyl}-L-méthionine, on obtient 0,05 g de trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-méthylamino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 2,08 (mt, 2H : CH₂) ; 2,08 (s, 3H : SCH₃) ; 2,64 (mt, 2H : CH₂S) ; 2,68 (s, 3H : NCH₃) ; 2,92 (mt, 2H : CH₂S) ; de 3,30 à 3,65 (mt, 3H : NCH₂CHN) ; 4,58 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H : H 6) ; 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H : H 7) ; de 7,45 à 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 8) ; 8,24 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : H 4) ; 8,71 (d résiduel, J = 7,5 Hz : ArCONH).

- analyse élémentaire : $C_{20}H_{27}N_3O_3S_2, 1,25 CF_3CO_2H$:

Calculé (%) : C = 47,91 ; H = 5,05 ; N = 7,45 ; S = 11,37

Trouvé (%) : C = 47,8 ; H = 4,7 ; N = 7,5 ; S = 11,5

EXEMPLE 14

5 En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,35 g de l'ester méthylique de la N-{5-[(N-méthyl-2(R)-tert-butoxycarbonylamino)-3-triphénylméthylthio-propylamino]-naphtyl-1-carbonyl}-L-méthionine, on obtient 0,049 g du trifluoroacétate de l'ester méthylique
10 de la N-[5-(2(R)-méthylamino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 2,25 et 2,40 (2 mts, 1H chacun : CH_2) ; 2,69 (s, 3H : SCH_3) ; 2,94 (mt, 2H : CH_2S) ; 2,94 (s, 3H :
15 NCH_3) ; de 3,30 à 3,65 (mt, 5H : CH_2S et NCH_2CHN) ; 3,75 (s, 3H : $COOCH_3$) ; 4,72 (dd, J = 9 et 4,5 Hz, 1H : $CHCOO$) ; 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H : H 6) ; 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H : H 7) ; de 7,45 à 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 et H 8) ; 8,28 (d large, J = 8 Hz, 1H : H 4).

- analyse élémentaire : $C_{21}H_{29}N_3O_3S_2, 2,5 CF_3CO_2H$:

20 Calculé (%) : C = 43,33 ; H = 4,41 ; N = 5,83 ; S = 8,9

Trouvé (%) : C = 43,9 ; H = 4,6 ; N = 5,9 ; S = 8,7

EXEMPLE 15

A une suspension de 12,5 g d'hydrure de potassium dans 80 cm³ de tétrahydrofurane à une température voisine de 0°C, on ajoute 2,6 g d'éther couronne
25 18-6, puis au goutte à goutte une solution de 5 g d'ester méthylique de la N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine dans 15 cm³ de tétrahydrofurane et enfin 2,5 cm³ d'iodure de méthyle. L'agitation est poursuivie à une température voisine de 0°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 6 cm³ d'acide acétique, puis le mélange réactionnel est coulé sur 200 g de glace. Le pH est amené à une valeur voisine de 9
30 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (p/v). Le mélange réactionnel est lavé trois fois par 20 cm³ de diéthyléther. La solution aqueuse est amené à un pH voisin de 3 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % (v/v), puis extraite trois fois par 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques

sont regroupées et lavées par une solution de chlorure de sodium saturée, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 6 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

5 A une solution de 4,6 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-tert-butoxycarbonyl-L-méthionine dans 150 cm³ de méthanol, on ajoute 6,6 g de monohydrate d'acide para-toluènesulfonique et on porte au reflux pendant 24 heures en présence de tamis moléculaire (3Å). Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, puis filtré sur un verre fritté et le solvant est éliminé
10 sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 150 cm³ d'eau puis lavé par un mélange hexane-diéthyléther (50-50 en volumes). Le pH de la phase aqueuse est ensuite amené à une valeur voisine de 10 par addition d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La solution aqueuse est extraite quatre fois par
15 50 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont regroupées et lavées par une solution de chlorure de sodium saturée, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 6 g d'ester méthylique de la N-méthyl-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 1,75 (mt, 2H : CH₂) ; 1,95 (mf, 1H : NH) ; 2,04 (s, 3H : SCH₃) ; 2,22 (s,
20 3H : NCH₃) ; 2,52 (mt, 2H : CH₂S) ; 3,21 (dd, J = 7 et 5 Hz, 1H : NCHCOO) ; 3,66 (s, 3H : COOCH₃).

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation l'ester méthylique de la N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,68 g d'ester méthylique de la N-méthyl-L-méthionine, on obtient 1,34 g d'ester méthylique de la
25 N-méthyl-N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 1 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 1,17 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-[(5-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,97 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre
30 purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthiopropyl-

amino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,95 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-[(5-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,97 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont
5 utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,37 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-
10 L-méthionine on obtient 0,36 g de la N-méthyl-N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de
15 0,35 g de la N-méthyl-N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,13 g de la N-méthyl-N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6
20 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, à une température de 413 K, δ en ppm) : de 1,90 à 2,40 (mt, 5H : CH_2 et SCH_3) ; de 2,40 à 2,90 (mt, 5H : CH_2S et NCH_3) ; 3,13 et 3,22 (2 dd, $J = 14$ et 6,5 Hz, 1H chacun : CH_2S) ; 3,56 et 3,76 (2 mts, respectivement 2H et 1H : NCH_2CHN) ; 5,10 (mf étalé, 1H : CHCOO) ; 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6) ; de 7,10 à 7,50 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 7 et H 8) ; 8,15 (d large,
25 $J = 8$ Hz, 1H : H 4).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,14 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) :	C = 48,5 ; H = 5,14 ; N = 7,61 ; S = 11,62
Trouvé (%) :	C = 48,4 ; H = 5,2 ; N = 7,6 ; S = 11,6

EXEMPLE 16

30 En opérant comme dans l'exemple 3 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,34 g d'ester méthylique de la N-méthyl-N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,045 g de l'ester méthylique de la N-méthyl-N-[5-(2(R)-

amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, à une température de 413°K, δ en ppm) : de 1,90 à 2,30 (mt, 5H : CH_2 et SCH_3) ; de 2,40 à 2,90 (mt, 5H : CH_2S et NCH_3) ; 3,13 et 3,22 (2 dd, $J = 14$ et 6,5 Hz, 1H chacun : CH_2S) ; de 3,45 à 3,80 (mt, 3H : NCH_2CHN) ; 3,70 (s, 3H : COOCH_3) ; 5,10 (mf étalé, 1H : CHCOO) ; 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6) ; de 7,10 à 7,50 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 7 et H 8) ; 8,15 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H 4).
- 10 - analyse élémentaire : $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,14 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:
- | | |
|---------------|---|
| Calculé (%) : | C = 49,42 ; H = 5,37 ; N = 7,43 ; S = 11,33 |
| Trouvé (%) : | C = 49,4 H = 5,0 ; N = 7,5 ; S = 11,5 |

EXEMPLE 17

On prépare l'acide 6-nitro-naphtalène-1-carboxylique selon la méthode de
15 T. NAKAYAMA et. coll., Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

A une solution d'un mélange de 9,84 g d'acide 6-nitro-naphtalène-1-carboxylique et d'acide 3-nitro-naphtalène-1-carboxylique dans 200 cm³ de chloroforme et de 60 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 9,9 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-méthionine, 6,8 g d'hydroxy-1 benzotriazole, 5 cm³ de
20 triéthylamine et 10,3 g de dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté, lavé par 50 cm³ de chloroforme. La solution organique est lavée 2 fois par 200 cm³ d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 % (p/v) puis par une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v), par de l'eau distillée puis par une solution
25 aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 13,3 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1 en volumes). On obtient ainsi 0,64 g de l'ester méthylique de la N-[(6-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'un
30 solide ainsi que 3,7 g d'un mélange de l'ester méthylique de la N-[(6-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine et de l'ester méthylique de la N-[(3-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine.

L'ester méthylique de la N-[(6-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine présente les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 ; δ en ppm) : de 2,10 (mt, 2H : CH_2) ; 2,12 (s, 3H : SCH_3) ; 2,65 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,77 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,70 (mt, 1H : CHCOO) ; 7,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H en 3) ; 7,95 et 8,45 (2d, $J = 7,5$ Hz, 1H chacun : H en 2 et 4) ; 8,36 (dd, $J = 9$ et 2 Hz, 1H : H en 7) ; 8,48 (d large, $J = 9$ Hz, 1H : H en 8) ; 9,12 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H en 5) ; 9,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH).

A une solution de 0,64 g de l'ester méthylique de la N-[(6-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dans 40 cm^3 d'éthanol, on ajoute 2 g de dihydrate de chlorure d'étain (II). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de 70°C, puis refroidi à une température voisine de 20°C. On ajoute 40 cm^3 d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace puis amené à pH voisin de 7-8 par addition d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 % (p/v). Le mélange obtenu est filtré sur verre fritté garni de célite. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse est extraite 3 fois par 150 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,66 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1 en volumes). On obtient ainsi 0,38 g d'ester méthylique de la N-[(6-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une huile dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2,06 (mt, 2H : CH_2) ; 2,09 (s, 3H : SCH_3) ; 2,60 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,80 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,63 (mt, 1H : CHCOO) ; 5,48 (s, 2H : Ar-NH_2) ; 6,86 (dd, $J = 9$ et 2 Hz, 1H : H en 7) ; de 7,19 à 7,62 (2d, $J = 8$ Hz, 1H chacun : H en 2 et 4) ; 7,32 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H en 3) ; 7,90 (d large), $J = 9$ Hz, 1H : H en 8) ; 8,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH).

A une solution de 0,66 g d'ester méthylique de la N-[(6-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dans 20 cm^3 de dichlorométhane on ajoute 1,02 g de S-triphénylméthyl-N-tert-butoxycarbonyl-cystéine, 0,297 g de 1-hydroxybenzotriazole et 0,42 g de chlorhydrate de 1-(3-diéthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C. La solution est lavée 3 fois par 15 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient une meringue qui est purifiée par chromatographie sur silice [éluant :

dichlorométhane-acétate d'éthyle (8-2 en volumes)]. On obtient 0,6 g de l'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, CDCl_3 , à une température de 333°K, δ en ppm) : 1,45 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,14 (s, 3H : SCH_3) ; 2,16 et 2,35 (2 mts, 1H chacun : CH_2) ; 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H : CH_2S) ; 2,73 et 2,83 (2 dd, respectivement $J = 13$ et $5,5$ Hz et $J = 13$ et $7,5$ Hz, 1H chacun : CH_2S) ; 3,83 (s, 3H : COOCH_3) ; 3,99 (mt, 1H : CHN) ; 4,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : NHCOO) ;
10 5,03 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,64 (d, $J = 8$ Hz, 1H : ArCONH) ; de 7,05 à 7,50 (mt, 16H : $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ et H 3) ; 7,38 (dd, $J = 9$ et $1,5$ Hz, 1H : H 7) ; 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2) ; 7,85 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4) ; 8,22 (mf, 1H : ArNHCO) ; 8,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H : H 5) ; 8,33 (d, $J = 9$ Hz, 1H : H 8).

A une solution de 0,3 g d'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-
15 butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 0,75 cm^3 d'eau distillée et 7,5 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 0,057 g de lithine hydratée. La solution est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis concentrée sous pression réduite. On obtient 0,29 g de
20 N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une meringue. Ce produit est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

A un mélange de 0,29 g de N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-
triphénylméthylthio-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans
2,6 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,1 cm^3
25 de triéthylsilane, puis 2,6 cm^3 d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré 3 fois par 25 cm^3 d'hexane, 3 fois par 25 cm^3 de pentane, 3 fois par 25 cm^3 d'éther éthylique puis séché sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie liquide à haute performances (phase C18) en
30 éluant avec un mélange acétonitrile-eau contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique. On obtient 0,02 g de trifluoroacétate de N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,08 (mt, 2H : CH_2) ; 2,11 (s, 3H : SCH_3) ; 2,63 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,11 (mt, 2H : CH_2S) ; 4,22 (mt, 1H : CHN) ; 4,61 (mt, 1H : CHCOO) ; 7,58 (mt, 2H : H 2 et H 3) ; 7,68 (dd, J = 9 et 2,5 Hz, 1H : H 7) ; 8,01 (dd, J = 7,5 et 2,5 Hz, 1H : H 4) ; 8,28 (d, J = 9 Hz, 1H : H 8) ; 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H : H 5) ; 8,43 (mf, 3H : $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$) ; 8,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H : ArCONH) ; 10,82 (s, 1H : ArNHCO).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 1 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) : C = 47,1 ; H = 4,52 ; N = 7,85 ; S = 11,9

Trouvé (%) : C = 47,1 ; H = 4,3 ; N = 7,6 ; S = 10,7.

10 EXEMPLE 18

En opérant comme dans l'exemple 17 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,25 g de l'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,035 g de trifluoroacétate de l'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,08 (mt, 2H : CH_2) ; 2,10 (s, 3H : SCH_3) ; 2,64 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,11 (d, J = 6 Hz, 2H : CH_2S) ; 3,74 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,19 (t, J = 6 Hz, 1H : CHN) ; 4,67 (mt, 1H : CHCOO) ; de 7,50 à 7,60 (mt, 2H : H 2 et H 3) ; 7,68 (dd, J = 9 et 1,5 Hz, 1H : H 7) ; 8,00 (d large, J = 8 et 2 Hz, 1H : H 4) ; 8,23 (d, J = 9 Hz, 1H : H 8) ; 8,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H 5) ; 8,43 (mf, 2H : NH_2) ; 8,98 (d, J = 8 Hz, 1H : ArCONH) ; 10,78 (s, 1H : ArNHCO).

- analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 1 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

Calculé (%) : C = 48,08 ; H = 4,77 ; N = 7,65 ; S = 11,6

Trouvé (%) : C = 48,3 ; H = 4,6 ; N = 7,5 ; S = 11,2.

EXEMPLE 19

A une solution de 0,34 g d'ester méthylique de la N-[(6-amino-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dans 20 cm³ de méthanol on ajoute 1,34 g de S-triphénylméthyl-N-tert-butoxycarbonyl-cystéinal préparé selon le procédé décrit dans le brevet EP 0618 221 A2, 0,17 cm³ d'acide acétique, du tamis moléculaire (3Å) puis 0,19 g de cyanoborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant

3 jours à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par du méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite, redissous dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v), 80 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v), 100 cm³ d'eau distillé, encore 100 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v), et enfin par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient une meringue qui est purifiée par chromatographie sur silice [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-3 en volumes)]. On obtient 0,48 g de l'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,40 (s, 9H : (CH₃)₃) ; 2,10 (mt, 2H : CH₂) ; 2,12 (s, 3H : SCH₃) ; de 2,20 à 2,55 et 2,63 (2 mts, 2H chacun : CH₂S) ; 3,06 (mt, 2H : NCH₂) ; 3,74 (mt, 1H : CHN) ; 3,74 (s, 3H : COOCH₃) ; 4,67 (mt, 1H : CHCOO) ; 5,92 (t large, J = 5,5 Hz, 1H : ArNH) ; 6,75 (s large, 1H : H 5) ; 6,89 et 7,63 (2d, J = 7,5 Hz, 1H chacun : H en 2 et H en 4) ; 6,95 (dd, J = 9 et 1,5 Hz, 1H : H en 7) ; de 7,20 à 7,45 (mt, 16H : H en 3 et H aromatiques) ; 7,93 (d large, J = 9 Hz, 1H : H en 8) ; 8,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH) .

A une solution de 0,48 g d'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 2,6 cm³ d'eau distillée et 7,2 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,05 g de lithine hydratée. La solution est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'eau distillé puis amené à pH = 3 par addition d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v). La phase aqueuse est extraite 3 fois par 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 0,43 g de N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une meringue. Ce produit est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

A un mélange de 0,42 g de N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dans 1,0 cm³ d'éthanedithiol, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 20 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une

5 température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré 3 fois par 25 cm³ d'éther éthylique puis séché sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie liquide à haute performances (phase C18) en éluant avec un mélange acétonitrile-eau contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique. On obtient 0,14 g de trifluoroacétate de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-

10 naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,05 (mt, 2H : CH₂) ; 2,10 (s, 3H : SCH₃) ; 2,62 et 2,88 (2 mts, 2H chacun : CH₂S) ; de 3,30 à 3,70 (mt, 3H : CHN et NCH₂) ; 4,58 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,20 (mf, 1H : ArNH) ; 6,92 (s large, 1H : H en 5) ; 7,05 (dd, J = 9 et 1,5 Hz, 1H : H en 7) ; 7,28 et 7,70 (2d, J = 7,5 Hz, 1H chacun : H en 2 et H en 4) ; 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en 3) ; 8,08 (d large, J = 9 Hz, 1H : H en 8) ; 8,09 (mf, 3H : NH₃⁺) ; 8,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH)

15

- analyse élémentaire : C₁₉H₂₅N₃O₃S₂, 1,4 CF₃CO₂H :

20 Calculé (%) : C = 46,16 ; H = 4,69 ; N = 7,41 ; S = 11,31

Trouvé (%) : C = 46,13 ; H = 4,59 ; N = 7,45 ; S = 11,25.

EXEMPLE 20

En opérant comme dans l'exemple 19 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,6 g d'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, on obtient 0,15 g de trifluoroacétate de l'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine dont les caractéristiques sont les suivantes :

25

30 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 2,05 (mt, 2H : CH₂) ; 2,05 (s, 3H : SCH₃) ; 2,56 et 2,83 (2 mts, 2H chacun : CH₂S) ; de 3,35 à 3,60 (mt, 3H : CHN et NCH₂) ; 3,68 (s, 3H : COOCH₃) ; 4,54 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,90 (d,

$J = 1,5$ Hz, 1H : H en 5) ; 7,03 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz, 1H : H en 7) ; 7,28 et 7,67 (2d, $J = 7,5$ Hz, 1H chacun : H en 2 et H en 4) ; 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H en 3) ; 8,00 (d large, $J = 9$ Hz, 1H : H en 8).

- analyse élémentaire : $C_{20}H_{27}N_3O_3S_2$, 1,2 CF_3CO_2H

5 Calculé (%) : C = 48,19 ; H = 5,09 ; N = 7,52 ; S = 11,48
 Trouvé (%) : C = 48,05 ; H = 4,98 ; N = 7,75 ; S = 11,80.

EXEMPLE 21

A une solution de 0,57 g d'acide méta-chloroperbenzoïque dans 6 cm³ de dichlorométhane à une température voisine de 0°C, on additionne au goutte à goutte pendant une période de 10 minutes, 0,5 g d'ester méthylique de la N-[(6-nitro-naphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine dissous dans 4 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis refroidi à une température voisine de 0°C, on ajoute 5 cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium normale. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois par 10 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 0,6 g de 2(S)-(6-nitro-1-naphtoylamino)-4-méthylsulfonyl-butanoate de méthyle qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

20 A une solution de 0,42 g d'ester méthylique de la 2(S)-(6-nitro-1-naphtoylamino)-4-méthylsulfonyl-butanoate de méthyle dissous dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'éthanol, on additionne 0,04 g de palladium sur charbon à 10 % et on soumet la solution à une pression d'hydrogène de 1,5 atmosphère pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est filtré sur un verre fritté garni de célite et concentré à sec sous pression réduite. On obtient 0,6 g de 2(S)-(6-amino-1-naphtoylamino)-4-méthylsulfonyl-butanoate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d₄, δ en ppm) : de 2,10 à 2,40 (mt, 2H : CH_2) ; 3,00 (s, 3H : SO_2CH_3) ; de 3,15 à 3,40 (mt, 2H : CH_2SO_2) ; 3,75 (s, 3H : $COOCH_3$) ; 4,67 (mt, 1H : $CHCOO$) ; 6,89 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 5) ; 7,01 (dd, $J = 9$ et 2 Hz, 1H : H 7) ; 7,25 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2) ; 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 3) ; 7,63 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4) ; 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 1H : H 8) ; 8,85 (d résiduel, $J = 7,5$ Hz : ArCONH).

En opérant comme dans l'exemple 19 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,4 g de 2(S)-(6-amino-1-naphtoylamino)-4-méthylsulfonyl-butanoate de méthyle, on obtient 0,55 g de 2(S)-

5 [6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-1-naphtoylamino]-4-méthylsulfonyl-butanoate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) :
1,40 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ; de 2,20 à 2,45 (mt, 2H : CH_2) ; de 2,50 à 2,65 (mt :
10 CH_2S) ; 3,03 (s, 3H : SO_2CH_3) ; de 2,95 à 3,40 (mt, 4H : NCH_2 et CH_2SO_2) ; de
3,70 à 3,85 (mt, 1H : CHN) ; 3,77 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,68 (mt, 1H : CHCOO) ;
5,92 (t large, $J = 5$ Hz, 1H : ArNH) ; 6,75 (s large, 1H : H 5) ; 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H :
 NHCOO) ; 6,94 (d large, $J = 9$ Hz, 1H : H 7) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 17H : $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$
- H 2 et H 3) ; 7,65 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4) ; 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 1H : H 8) ;
15 8,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

En opérant comme dans l'exemple 19 pour la préparation de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,36 g de 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-1-naphtoylamino]-4-méthylsulfonyl-butanoate de

20 méthyle, on obtient 0,35 g d'acide 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-1-naphtoylamino]-4-méthylsulfonyl-butanoïque qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 19 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-

25 méthionine mais à partir de 0,35 g d'acide 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-1-naphtoylamino]-4-méthylsulfonyl-butanoïque, on obtient 0,132 g de trifluoroacétate de l'acide 2(S)-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-1-naphtoylamino]-4-méthylsulfonyl-butanoïque dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 - spectre de résonance magnétique nucléaire (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) :
de 2,10 à 2,45 (mt, 2H : CH_2) ; 2,90 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,04 (s, 3H : SO_2CH_3) ; de
3,15 à 3,70 (mt : CH_2SO_2 et NCH_2CHN) ; 4,60 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,24 (mf, 1H :
 ArNH) ; 6,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 5) ; 7,08 (dd, $J = 9$ et 2 Hz, 1H : H 7) ; 7,35 (d
large, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2) ; 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 3) ; 7,72 (d large, $J = 7,5$ Hz,

1H : H 4) ; 8,05 (d, J = 9 Hz, 1H : H 8) ; 8,08 (mf, 3H : NH₃⁺CF₃COO⁻) ; 8,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H : ArCONH).

- analyse élémentaire : C₁₉H₂₅N₃O₅S₂, 1,6 CF₃CO₂H :

	Calculé (%) :	C = 42,87 ; H = 4,31 ; N = 6,76 ; S = 10,31
5	Trouvé (%) :	C = 42,4 ; H = 4,2 ; N = 6,9 ; S = 10,4

EXEMPLE 22

En opérant comme dans l'exemple 19 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine, mais à partir de 0,16 g de 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propylamino)-1-naphtoylamino]-4-méthylsulfonyl-butanoate de méthyle, on obtient 0,035 g de trifluoroacétate du 2(S)-[6-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-1-naphtoylamino]-4-méthylsulfonyl-butanoate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) :
 15 de 2,25 à 2,40 (mt, 2H : CH₂) ; 2,91 (mt, 2H : CH₂S) ; 3,04 (s, 3H : SO₂CH₃) ; de 3,20 à 3,65 (mt : CH₂SO₂ et NCH₂CHN) ; 3,77 (s, 3H : COOCH₃) ; 4,67 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,24 (mf, 1H : ArNH) ; 6,94 (d, J = 2 Hz, 1H : H 5) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz, 1H : H 7) ; 7,35 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H 2) ; 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H 3) ;
 20 7,65 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H 4) ; 8,05(d, J = 9 Hz, 1H : H 8) ; 8,08 (mf, 3H : NH₃⁺CF₃COO⁻) ; 8,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H : ArCONH)

- analyse élémentaire : C₂₀H₂₇N₃O₅S₂, 1,25 CF₃CO₂H :

	Calculé (%) :	C = 45,34 ; H = 4,78 ; N = 7,05 ; S = 10,76
	Trouvé (%) :	C = 44,4 ; H = 4,4 ; N = 7,0 ; S = 10,7

EXEMPLE 23

25 En opérant comme dans l'exemple 17 pour la préparation de l'ester méthylique de la N-[6-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylthio-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine mais à partir de 0,66 g d'ester méthylique de la N-[(6-aminonaphtyl)-1-carbonyl]-L-méthionine et de 0,48 g de N,N'-di-tert-butoxycarbonylcystine, on obtient 0,7 g de diester méthylique de la di-{N-[6-
 30 (2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-sulfanyl-propionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-méthionine} qui sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

En opérant comme dans l'exemple 17 pour la préparation du trifluoroacétate de la N-[6-(2(R)-amino-3-mercaptopropionylamino)-naphtyl-1-carbonyl]-L-

méthionine, mais à partir de 0,3 g de diester méthylique de la di- $\{N-[6-(2(R)\text{-tert-butoxycarbonylamino-3-sulfanyl-propionylamino})\text{-naphtyl-1-carbonyl}]\text{-L-méthionine}\}$, on obtient 0,06 g de trifluoroacétate du diester méthylique de la di- $\{N-[6-(2(R)\text{-amino-3-sulfanyl-propionylamino})\text{-naphtyl-1-carbonyl}]\text{-L-méthionine}\}$

5 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 2,00 à 2,15 (mt, 2H : CH_2) ; 2,08 (s, 3H : SCH_3) ; 2,62 (mt, 2H : CH_2S) ; 3,22 et 3,44 (respectivement dd et mt, $J = 14$ et 8 Hz, 1H chacun : CH_2S) ; 3,72 (s, 3H : COOCH_3) ; 4,32 (mt, 1H : CHN) ; 4,67 (mt, 1H : CHCOO) ; de 7,50 à 10
7,60 (mt, 2H : H 2 et H 3) ; 7,68 (dd, $J = 9$ et 2 Hz, 1H : H 7) ; 7,97 (d large, $J = 8,5$
10 Hz, 1H : H 4) ; 8,24 (d, $J = 9$ Hz, 1H : H 8) ; 8,35 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 5) ; 8,53 (mf, 2H : $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$) ; 8,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H : ArCONH) ; 10,92 (s, 1H : ArNHCO)

- analyse élémentaire : $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_4$, 2 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, dihydrate :

Calculé (%) :	C = 46,6 ; H = 4,75 ; N = 7,4 ; S = 11,3
15 Trouvé (%) :	C = 46,6 ; H = 4,5 ; N = 7,1 ; S = 11,0

L'activité inhibitrice de la farnésyltransférase et de la farnésylation de la protéine Ras peut être mise en évidence dans le test suivant :

L'activité farnésyltransférase est déterminée par la quantité de (^3H) farnésyl transférée à partir du (^3H) farnésylpyrophosphate [(^3H) FPP] sur la protéine p21
20 H-Ras. Le mélange réactionnel standard est composé, pour un volume final de 60 μl , de Tris-HCl 50mM, MgCl_2 5mM, dithiothréitol 5 mM, octyl- β -D-glucopyranoside 0,2 %, p21 H-ras 200 picomoles, (^3H) FPP (à 61000 dpm/picomole) 4,5 picomoles.

La réaction est initiée par addition d'environ 5 ng de farnésyltransférase humaine purifiée à partir de cultures de cellules THP1. Après incubation pendant
25 20 minutes à 37°C en plaque de microtitration contenant 96 trous de 1 cm^3 par plaque (Titer Plate[®], Beckman), la réaction est stoppée par addition de 0,4 cm^3 de SDS à 0,1 % dans le méthanol à 0°C. Le mélange est ensuite additionné de 0,4 cm^3 d'acide trichloroacétique (TCA) à 30 % dans le méthanol. Les plaques sont laissées pendant 1 heure dans la glace. Le contenu précipité est alors retenu sur membrane en
30 fibre de verre Filtermat[®], Pharmacia) avec l'unité de filtration (Combi Cell Harvester[®], Skatron) et rincé avec de l'acide trichloroacétique à 6 % dans l'eau distillée. Les membranes sont séchées au four à micro-ondes puis imprégnées de scintillant par fusion sous air chaud de Meltilex[®] (Pharmacia) et enfin comptées en cpm dans un compteur β -Plate[®] (LKB). Chaque essai est répété 3 fois.

L'unité d'activité est définie par 1 picomole de (³H) FPP transférée sur p21 H-Ras en 20 minutes.

Les pourcentages d'inhibition sont obtenus par comparaison des essais avec et sans inhibiteur après déduction des blancs, les IC₅₀ étant mesurées à partir des inhibitions obtenues avec 9 concentrations différentes en utilisant les logiciels Enzfitter[®] ou Grafit[®].

L'activité sur cellules peut être déterminée de la manière suivante :

La lignée cellulaire est la lignée THAC (cellules CCL 39 transfectées par Ha-Ras activé) selon K. Seuwen et coll., EMBO J., 7(1) 161-168 (1988). Les cellules sont ensemencées dans des boîtes de Petri de 6 cm de diamètre contenant un milieu DMEM, sérum de veau foetal 5 %, G418 1 %.

Après 24 heures de culture, le milieu de culture est changé (avec ou sans sérum) et le produit à étudier est ajouté en solution dans le diméthylformamide (DMF), en présence ou en absence de DTT (concentrations finales de 0,5 % en DMF et 0,1mM en DTT). Après 24 heures de culture à 37°C, les cellules sont lysées dans 1 cm³ de tampon de lyse (Tris, HCl 20mM, Triton X114 1 %, MgCl₂ 5 mM, DTT 7 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4). Les lysats sont clarifiés par centrifugation à 4.000 tours/minute pendant 10 minutes. L'extraction par le Triton X114 permet de séparer la protéine Ras farnésylée de la protéine Ras non farnésylée [C. BORDIER, J. Biol. Chem., 256 (4), 1604-1607 (1981)]. La protéine Ras farnésylée qui est plus hydrophobe se trouve dans la phase détergente tandis que la protéine Ras non farnésylée est dans la phase aqueuse. Les échantillons sont dénaturés par chauffage à 95°C dans du tampon de dénaturation pour électrophorèse et déposées sur un gel de polyacrylamide à 14 %. Lorsque le colorant atteint le bas du gel, les protéines du gel sont transférées sur une membrane PVDF. La protéine Ras est révélée par la technique de Western blot : la membrane est incubée avec un anticorps monoclonal spécifique anti-Ras (pan-Ras Ab3, Oncogène Science) puis avec de la protéine A marquée à ¹²⁵I. Après autoradiographie, les bandes sont identifiées, découpées et comptées dans un compteur γ . La radioactivité des bandes correspondant à Ras farnésylée et à Ras non farnésylée permet de déterminer le pourcentage d'inhibition de la farnésylation de la protéine Ras.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

PRODUIT	Activité inhibitrice IC ₅₀	% d'inhibition sur cellules (THAC)
Exemple 1	48	
Exemple 3	5,6	
Exemple 5	69	
Exemple 8	100	
Exemple 9	70	
Exemple 10	21	
Exemple 19	1,8	31 à 50 μ M
Exemple 20	80	50 à 10 μ M
Exemple 21	4 nM	

Les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de sels non toxiques et pharmaceutiquement acceptables. Ces sels non toxiques comprennent les sels avec les acides minéraux (acides chlorhydrique, sulfurique, bromhydrique, phosphorique, nitrique) ou avec les acides organiques (acides acétique, trifluoroacétique, propionique, succinique, maléique, hydroxymaléique, benzoïque, fumarique, méthanesulfonique ou oxalique) ou avec les bases minérales (soude, potasse, lithine, chaux) ou organiques (amines tertiaires comme la triéthylamine, la pipéridine, la benzylamine) selon la nature des symboles R₁ et R₂ du produit de formule générale (I).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, parentérale ou rectale.

Les compositions pour administration orale comprennent des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions le produit actif selon

l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

5 Comme compositions liquides pour administration orale peuvent être utilisées des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops, des élixirs contenant des diluants inertes tel que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

10 Les compositions selon l'invention pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive ou des esters organiques injectables par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent
15 également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants ou par chauffage. Elles peuvent être également préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile
20 ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement utiles en thérapeutique humaine dans le traitement de cancers d'origines diverses.

25 En thérapeutique humaine, les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et des facteurs propres au sujet à traiter.

Généralement, les doses sont comprises, chez l'homme, entre 0,1 et 20 mg/kg par jour par voie intra-péritonéale.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

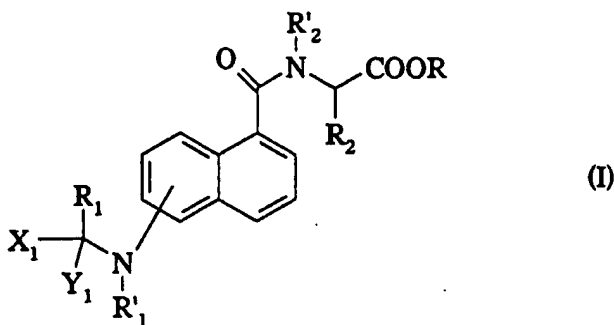
30 EXEMPLE

On dissout 200 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 100 cm³ de sérum physiologique. La solution obtenue est répartie aseptiquement en ampoules de 10 cm³.

Les ampoules sont administrées en injection unique ou en perfusion.

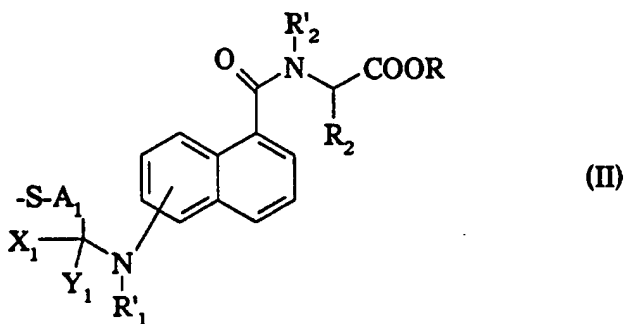
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux produits de formule générale :



dans laquelle :

- 5 R_1 représente un radical de formule générale Y-S-A₁- dans lequel Y représente un atome d'hydrogène, ou un reste d'acide gras ou un radical alkyle ou alkoxy-carbonyl ou un radical R₄-S- dans lequel R₄ représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle ou un radical de formule générale



10

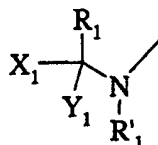
- dans laquelle A₁, X₁, Y₁, R'₁, R₂, R'₂ et R sont définis comme ci-après, et A₁ représente un radical alcoylène droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué en α du groupement >C(X₁)(Y₁) par un radical amino, alkylamino contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, dialkylamino dont chaque partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcanoylamino contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou alkoxy-carbonylamino dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

- 15 X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec
 20 l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O,
 R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

R₂ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, mercapto, alkylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alkylsulfonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque R₂ représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy, R₂ peut former avec la radical carboxy en α une lactone,

R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, alkylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialkylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles, alkyloxy, alkylthio ou alcanoyle, étant entendu que le radical



est en position -5 ou -6 du noyau naphthyle.

2 - Nouveaux produits selon la revendication 1 pour lesquels :

R₁ représente un radical de formule Y-S-A₁- dans lequel Y représente un atome d'hydrogène ou un reste lysine ou un reste d'acide gras contenant jusqu'à 20 atomes de carbone et A₁ représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué par un radical amino ou alkylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone

X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O,

R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

R₂ représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto, méthylthio, méthylsulfinyle ou méthylsulfonyle,

R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical alcoxy, ou un radical phényle.

3 - Nouveaux produits selon la revendication 1 pour lesquels :

- 5 R₁ représente un radical de formule Y-S-A₁- dans lequel Y représente un atome d'hydrogène et A₁ représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué par un radical amino,
- X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O,
- R'₁ représente un atome d'hydrogène,
- 10 R₂ représente un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle éventuellement substitué par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto ou méthylthio,
- R'₂ représente un atome d'hydrogène, et
- R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

- 15 4 - Nouveaux produits selon la revendication 1 pour lesquels R₁ représente un radical 2-mercapto éthyle ou 1-amino-2-mercapto éthyle, X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O, R'₁ représente un atome d'hydrogène, R₂ représente un radical n.butyle ou 2-méthylthio éthyle et R'₂ représente un atome d'hydrogène, et
- 20 R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

5 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon l'une des revendications 1 à 4 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou physiologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Application No
PCT/FR 95/00739

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C323/59 C07C323/25 C07C323/60 A61K31/195 A61K31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP-A-0 461 869 (MERCK & CO) 18 December 1991 cited in the application see the whole document ---	1-5
A	WO-A-94 09766 (MERCK & CO) 11 May 1994 see page 6 - page 7 ---	1-5
A	WO-A-94 00419 (MERCK & CO) 6 January 1994 see page 4 - page 5 ---	1-5
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 1995

Date of mailing of the international search report

12. 09. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 cpo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No

PCT/FR 95/00739

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON, DC, US, pages 725-732, S.L. GRAHAM, ET AL.: 'Pseudopeptide inhibitors of Ras farnesyl-protein transferase' see table 1 -----	1-5

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/FR 95/00739

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-461869	18-12-91	CA-A- 2044333	13-12-91
		JP-A- 4243893	31-08-92
WO-A-9409766	11-05-94	AU-B- 5455394	24-05-94
		CA-A- 2147240	11-05-94
		EP-A- 0666738	16-08-95
WO-A-9400419	06-01-94	US-A- 5352705	04-10-94
		AU-B- 4645593	24-01-94
		CA-A- 2137455	06-01-94
		EP-A- 0664789	02-08-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 95/00739

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07C323/59 C07C323/25 C07C323/60 A61K31/195 A61K31/22		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP-A-0 461 869 (MERCK & CO) 18 Décembre 1991 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-5
A	WO-A-94 09766 (MERCK & CO) 11 Mai 1994 voir page 6 - page 7 ---	1-5
A	WO-A-94 00419 (MERCK & CO) 6 Janvier 1994 voir page 4 - page 5 ---	1-5
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention	
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément	
"I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier	
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	"&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <p style="text-align: center; font-weight: bold;">28 Août 1995</p>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <p style="text-align: center; font-weight: bold;">12.09.95</p>	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé <p style="text-align: center; font-weight: bold;">English, R</p>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 95/00739

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 Mars 1994 WASHINGTON, DC, US, pages 725-732, S.L. GRAHAM, ET AL.: 'Pseudopeptide inhibitors of Ras farnesyl-protein transferase' voir tableau 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-5

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 95/00739

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-461869	18-12-91	CA-A- 2044333	13-12-91
		JP-A- 4243893	31-08-92
WO-A-9409766	11-05-94	AU-B- 5455394	24-05-94
		CA-A- 2147240	11-05-94
		EP-A- 0666738	16-08-95
WO-A-9400419	06-01-94	US-A- 5352705	04-10-94
		AU-B- 4645593	24-01-94
		CA-A- 2137455	06-01-94
		EP-A- 0664789	02-08-95

This Page Blank (uspto)